

61

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.: C 07 d
A 61 k

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 p, 2
30 h, 2/36

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 1 931 027

Aktenzeichen: P 19 31 027.1

Anmeldetag: 19. Juni 1969

Offenlegungstag: 12. März 1970

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 20. Juni 1968

33

Land: V. St. v. Amerika

31

Aktenzeichen: 738414

54

Bezeichnung: 1-Substituierte-3-Aroylpyrrolidine und Verfahren zu deren Herstellung

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: A. H. Robins Company Inc., Richmond, Va. (V. St. A.)

Vertreter: Wiegand, Dr. Ernst; Niemann, Dipl.-Ing. Walter; Kohler, Dr. Maria;
Gernhardt, Dipl.-Ing. Klaus; Patentanwälte,
8000 München und 2000 Hamburg

72

Als Erfinder benannt: Helsley, Grover Cleveland; Welstead jun., William John;
Richmond, Va. (V. St. A.)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DT 1 931 027

2.70 009 811/1666

16.120

DR. E. WIEGAND DIPL.-ING. W. NIEMANN
DR. M. KOHLER DIPL.-ING. C. GERNHARDT
MÜNCHEN HAMBURG

1931027

TELEFON: 55 5476
TELEGRAMME: KARPATENT

8000 MÜNCHEN 15, 19. Juni 1969
NUSSBAUMSTRASSE 15

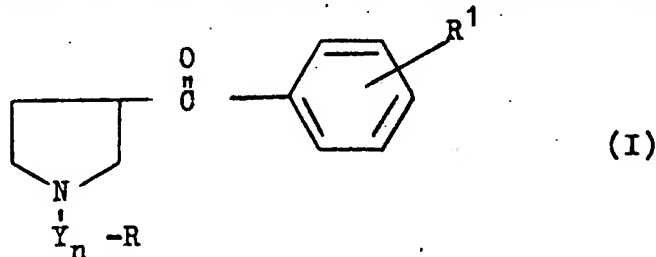
W. 14 313/69 Ko/H

A. H. Robins Company, Incorporated,
Richmond, Virg., (V.St.A.)

1-Substituierte-3-Aroylpyrrolidine und Verfahren zu deren Herstellung

Die Erfindung bezieht sich auf 1-substituierte-3-Aroylpyrrolidine sowie auf Verfahren zu deren Herstellung.

Die Erfindung bezieht sich insbesondere auf 1-substituierte-3-Aroylpyrrolidine gemäß der folgenden allgemeinen Formel:



in der

R = Wasserstoff, niederes Alkyl, Aryl-niederes Alkyl, Aryl-oxy, Äthoxy, Aryl, niederes Cycloalkyl, Carbäthoxy oder ω -Alkoxyalkyl,

R₁ = Wasserstoff, niederes Alkoxy, Trifluormethyl, Halogen
mit einem Atomgewicht unter 80 oder niederes Alkyl,

Y = niederes Alkylen sind und

n = eine positive ganze Zahl von 0 bis 3 ist
sowie deren Säureadditionssalze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind im allgemeinen durch wertvolle pharmakologische Wirkungen gekennzeichnet, sie sind als hypocholesterine-

009811/1666

mische Mittel wirksam, und in dieser Eigenschaft sind sie von ganz besonderem Wert zur Herabsetzung der Cholesterinspiegel im Plasma lebender Tiere, was bei Ratten nachgewiesen wurde.

Männliche Sprague-Drawley-Ratten mit einem Gewicht von 150 bis 200 g wurden in Einzelkäfigen mit erhöhten Drahtböden gehalten und mit künstlichem Licht einem 12-Stunden Tag in einem temperaturkontrollierten Raum mit 23,89 bis 25,56 °C (75 bis 78°F) ausgesetzt. Die Ratten wurden 4 Tage lang unter diesen Bedingungen gehalten, ehe die Experimente begonnen wurden, um sie an ihre Umgebung zu gewöhnen. Sie erhielten ein teilweise gereinigtes Standardfutter, das nach Gewicht 0,375 % der zu untersuchenden Verbindung enthielt. Am 5. Tag wurden die Ratten wahllos in 2 Gruppen aufgeteilt. Nach 21 Tagen und nachdem die Tiere während der letzten Nacht gehungert hatten, wurden die Ratten mit Äther betäubt und aus der Dorsal-Aorta in heparinisierte Gläser ausgeblutet (Proc. Animal Care Panel 11, S. 305, 1961). Das Plasma wurde nach dem Verfahren von Dole und Meinertz (J. Biol. Chem. 235, S. 2995, 1960) extrahiert, die Lipide wurden an einer Säule mit Kieselsäure aufgetrennt (J. Am. Oil. Chem. Soc 36, S. 294, 1959), und das Gesamtcholesterin (Am. J. Clin. Path. 27, S. 583, 1957) wurde analysiert (Clin. Chem. 7, S. 249, 1961). Eine der bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen ist in Beispiel 5 beschrieben, d.h. 1-(2-Äthoxyäthyl)-3-(4-fluorbenzoyl)-pyrrolidin. Wenn die zuvor beschriebene Untersuchungsmethode angewendet wird, ist der Cholesterinspiegel im Plasma von Ratten um etwa 50% herabgesetzt. Die 50 %-ige Senkung von Cholesterin im Plasma ist mit der Abnahme vergleichbar, die erzielt wurde, wenn die bekannte Cholesterin herabsetzende Verbindung Äthyl-2-(p-chlorphenoxy)-2-methylpropionat (Atromid-S) in

BAD ORIGINAL

009811/1666

dem zuvor beschriebenen Verfahren als Vergleich eingesetzt wurde.

Nach der Definition der Reste in der vorstehenden Formel I und wo diese sonst noch im Text dieser Beschreibung erscheinen, haben die Begriffe die folgende Bedeutung:

"Niederes Alkyl" umfaßt geradkettige und verzweigte Reste mit bis zu 8, vorzugsweise jedoch mit nicht mehr als 6 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Amyl, Isoamyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl.

Ein "niederer Alkoxyrest" hat die Formel -O-niederes Alkyl.

"Niederes Cycloalkyl" umfaßt hauptsächlich cyclische Reste mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl, Methylcyclohexyl, Propylcyclohexyl, Äthylcyclopentyl, Propylcyclopentyl, Dimethylcyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl.

"Niederes Alkylen" hat die allgemeine Formel $-(CH_2)_n$, worin n eine positive ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet.

"Aryl-niederes Alkyl" umfaßt mit niederem Alkyl substituierte Phenylreste, wie z.B. Bensyl, Phenäthyl, Methylbensyl oder Phenpropyl.

Die Bezeichnung "Arylrest" bedeutet einen Phenylrest allein oder aber einen Phenylrest, substituiert durch einen Rest oder Reste, die nicht reaktiv sind oder sich auf irgendeine andere Weise unter den gegebenen Bedingungen an der Reaktion beteiligen, wie z.B. niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Trifluormethyl oder Halogen. Die Arylreste haben vorzugsweise nicht mehr als 1 bis 3 Substituenten der zuvor beschriebenen Art, und diese können sich an verschiedenen verfügbaren Stellungen des Arylkernes befinden. Wenn mehr als ein Substituent anwesend ist, so können diese gleich

009811/1666

BAD ORIGINAL

oder verschieden sein und können sich in verschiedenen Stellungskombinationen zueinander befinden.

Ein "Aroylrest" hat die Formel $\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{Aryl}$. Ein "Aryloxyrest" hat die Formel $-\text{O}-\text{Aryl}$.

Die Erfindung umfaßt außerdem auch noch die Säureadditionssalze der zuvor definierten Basen, die mit ungiftigen, organischen oder anorganischen Säuren erhalten werden. Salze dieser Art sind leicht nach an sich bekannten Verfahren herzustellen. Wenn die Verbindungen als Zwischenprodukte für die Herstellung anderer Verbindungen oder für nicht pharmazeutische Zwecke verwendet werden sollen, ist die Giftigkeit oder Ungiftigkeit der Salze ohne Belang. Wenn die Verbindungen für pharmazeutische Zwecke gebraucht werden sollen, werden sie vorzugsweise als ihre ungiftigen Säureadditionssalze verwendet. Damit fallen giftige und ungiftige Salze in den Schutzbereich der Erfindung. Die für die Herstellung der bevorzugten ungiftigen Säureadditionssalze verwendbaren Säuren sind solche, die mit der freien Base Salze bilden, deren Anionen in therapeutischen Dosen der Salze relativ harmlos für den Tierkörper sind, so daß die wertvollen Eigenschaften der freien Basen nicht durch die Nebenwirkungen der Anionen aufgehoben werden.

Die freie Base wird mit berechneten Mengen der organischen oder anorganischen Säure in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie z.B. Äthanol oder Isopropanol, umgesetzt, wobei das Salz durch Einengen und Abkühlen isoliert wird, oder aber die freie Base wird mit einem Säureüberschuß in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie z.B. Äthyläther oder Isopropyläther, umgesetzt, wobei sich das gewünschte Salz sofort abscheidet.

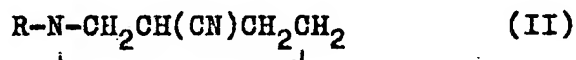
009811/1666

Beispielsweise können solche organischen Salze mit Malein-, Fumar-, Benzoe-, Ascorbin-, Pamoin-, Bernstein-, Methansulfon-, Essig-, Propion-, Wein-, Citronen-, Milch-, Apfel-, Citracon-, Itacon-, Hexamin-, p-Aminobenzoe-, Glutamin- oder Stearinsäure gebildet werden.

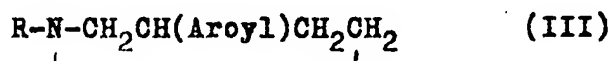
Anorganische Salze können beispielsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoff, Schwefel-, Sulfamin-, Phosphor- oder Salpetersäure gebildet werden.

Die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden aus 1-R-3-Cyanopyrrolidinen hergestellt, die in der US-Patentschrift 3 318 908 beschrieben sind.

So wird z.B. ein 1-R-3-Cyanopyrrolidin der allgemeinen Formel II



worin R niederes Alkyl, niederes Cycloalkyl, Aryl oder Phenyl-niederes Alkyl ist, in einem trockenen inerten organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Äther, mit einem Arylmagnesiumhalogenid zu einem 1-R-3-Aroylpyrrolidin mit der allgemeinen Formel III



worin R die zuvor angegebene Bedeutung hat, umgesetzt.

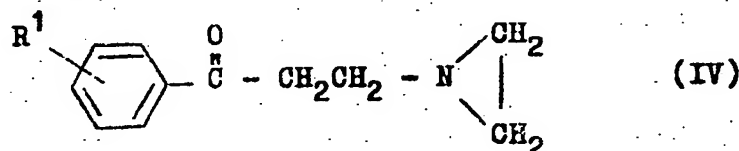
Besonders wertvoll ist die Verbindung mit der allgemeinen Formel II, worin R Phenyl-niederes Alkyl ist, insbesondere/ Benzylrest.

Das 1-Benzyl-3-aroylpyrrolidin der allgemeinen Formel III, hergestellt aus 1-Benzyl-3-cyanopyrrolidin und einem Arylmagnesiumhalogenid, wird mit einem Überschuß Bromcyan in einem trockenen inerten organischen Lösungsmittel, wie

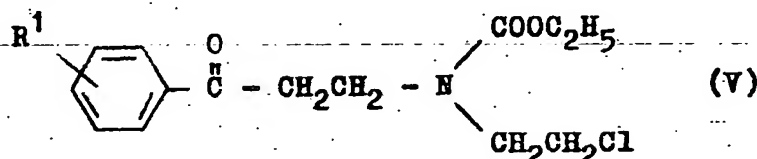
z.B. Chloroform, zu einem 1-Cyano-3-aroypyrrolidin umgesetzt, das üblicherweise nicht isoliert wird, und dann mit verdünnter Salzsäure etwa 12 bis etwa 16 Stunden lang zu einem 1-Carbamoyl-3-aroypyrrolidin hydrolysiert. Die letztgenannte Verbindung wird weiter mit konzentrierter Salzsäure etwa 48 bis etwa 72 Stunden lang zu einem 3-Aroypyrrolidin hydrolysiert. Nach einem anderen Verfahren kann das nach Verdampfung des Chloroforms nach der zuvor beschriebenen Reaktion mit Bromcyan zurückbleibende Rohprodukt direkt mit konzentrierter Salzsäure zu dem 3-Aroypyrrolidin hydrolysiert werden.

3-Aroypyrrolidine können nach einem anderen Verfahren wie folgt hergestellt werden:

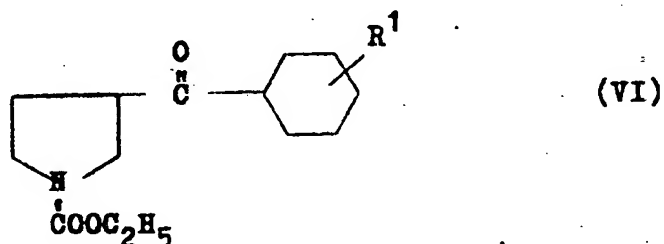
1. Ein ω -Dialkylaminopropiophenon wird mit Aziridin umgesetzt, wobei der Aziridinanteil den Dialkylaminorest ersetzt, und es wird ein ω -Aziridinypropiophenon der Formel IV erhalten:



2. Das ω -Aziridinypropiophenon der Formel IV wird in einem trockenen inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur unter 20 °C mit Äthylchlorcarbonat behandelt, wobei ein ω -[N-Carbäthoxy-N-(2-chloräthyl)amino]-propiophenon der Formel V erhalten wird.



3. Die Umsetzung einer Verbindung nach Formel V mit Natriumhydrid in einer trockenen Benzol-Dimethylformamid-Lösung entfernt die Elemente des Chlorwasserstoffs bei gleichzeitiger Bildung des Pyrrolidinkerns, und es wird ein 1-Carboäthoxy-3-arylpyrrolidin der Formel VI erhalten.



4. Das 1-Carboäthoxy-3-arylpyrrolidin der Formel VI wird unter sauren Bedingungen zu einem 3-Arylpyrrolidin hydrolysiert.

Die nach den vorstehend beschriebenen Verfahren hergestellten 3-Arylpyrrolidine der allgemeinen Formel I sind neue Verbindungen und sind besonders wertvoll für die Herstellung anderer neuer und wertvoller Verbindungen, die in den Geltungsbereich der allgemeinen Formel I fallen. So hat das Wasserstoffatom des sekundären Amins des Pyrrolidinkerns alle reaktiven Eigenschaften eines sekundären Aminrestes und beteiligt sich leicht an üblichen Verdrängungsreaktionen mit verschiedenen reaktiven Verbindungen, wie z.B. Alkylhalogeniden, Arylalkylhalogeniden, N-mono- und N,N-di-substituierten Carbamoylhalogeniden oder Arylsulfonylhalogeniden.

Allgemein werden die auf die vorstehend beschriebene Weise hergestellten 3-Arylpyrrolidine mit Verbindungen, die reaktionsfähige Halogenatome enthalten, in einem niederen Alkanol als Lösungsmittel, wie z.B. Äthanol, das ein Alkali-

009811/1666

salz, wie z.B. Natriumcarbonat, zur Bindung der Säure, enthält, umgesetzt. Die Reaktion wird vorzugsweise bei der Rückflußtemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt, und nach Beendigung der Reaktion wird das Produkt mit einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Äther, durch Säure-Basen-Extraktion des eingeeengten Rückstandes der Reaktionsmischung ausgezogen. Nach Waschen und Trocknen wird das Lösungsmittel verdampft, und das im Rückstand enthaltene Produkt wird nach herkömmlichen Verfahren, wie z.B. Destillation, Umkristallisierung oder Chromatographie, gereinigt.

Die Erfindung ist nachstehend anhand von Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

3-Benzoyl-1-Äthylpyrrolidin

Es wird eine Ätherlösung von Phenylmagnesiumbromid aus 61 g (2,5 Mol) Magnesium, 410 g (2,6 Mol) Brombenzol und 650 ml trockenem Äther hergestellt. Die Ätherlösung wird unter Rühren mit 248 g (2,0 Mol) 3-Cyano-1-Äthylpyrrolidin, gelöst in einer gleichen Menge trockenem Äther, behandelt. Nach beendeter Zugabe wird die Mischung 6 Stunden lang bei Rückfluß gekocht. Die Reaktionsmischung wird durch vorsichtige Zugabe einer Lösung von 250 g Ammoniumchlorid in 750 ml Wasser zersetzt. Nach Verdampfung des Äthers wird die Lösung über dem Dampfbad zur Beendigung der Hydrolyse des Ketamins erhitzt. Das Produkt wird mit Äther ausgezogen und dann von den nicht-basischen Bestandteilen durch Säure-Basen-Extraktion getrennt. Das zurückbleibende Öl wird bei einer Temperatur von 97 bis 99 °C/0,05 mm destilliert, und es werden 180 g (44 %) 3-Benzoyl-1-Äthylpyrrolidin erhalten.

Nach dem zuvor in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren werden die folgenden Verbindungen aus den hier angegebenen

009811/1666

Bestandteilen hergestellt:

3-Benzoyl-1-cyclohexylpyrrolidin aus 1-Cyclohexyl-3-cyanopyrrolidin und Phenylmagnesiumbromid.

3-Benzoyl-1-cyclopentylpyrrolidin aus 1-Cyclopentyl-3-cyanopyrrolidin und Phenylmagnesiumbromid.

1-Cyclohexyl-3-(m-trifluormethylbenzoyl)-pyrrolidin aus 1-Cyclohexyl-3-cyanopyrrolidin und m-Trifluormethylphenylmagnesiumbromid.

Beispiel 2

3-Benzoyl-1-methylpyrrolidin

Zu einer Ätherlösung von Phenylmagnesiumbromid, hergestellt aus 37,5 g (1,55 Mol) Magnesium, 251 g (1,60 Mol) Brombenzol und 425 ml trockenem Äther, wird unter Rühren tropfenweise eine Lösung von 140 g (1,27 Mol) 3-Cyano-1-methylpyrrolidin in 200 ml trockenem Äther zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden lang bei Rückfluß gekocht, abgekühlt und mit einer Lösung von 80 g Ammoniumchlorid in 260 ml Wasser behandelt. Der Äther wird verdampft, die wäßrige Lösung wird eine Stunde lang bis zur vollständigen Hydrolyse des Ketamins erhitzt, und das Ketonprodukt wird mit Äther ausgezogen. Die nicht-basischen Bestandteile werden durch Säure-Basen-Extraktion abgetrennt. Das nach der Entfernung des Äthers zurückbleibende Öl wird im Vakuum destilliert, und es werden 102 g (41 %) Produkt bei 93 bis 95 °C/0,05 mm erhalten.

<u>Analyse:</u> (C ₁₂ H ₁₅ NO)	N
ber.:	7,40
gef.:	7,57

009811/1666

Beispiel 3

3-Benzoyl-4-isopropylpyrrolidinfumarat

Einer Lösung von 2 Mol Phenylmagnesiumbromid in 1 l Äther wird unter Rühren langsam eine Lösung von 202 g (1,46 Mol) 3-Cyano-1-isopropylpyrrolidin in 200 ml trockenem Äther zugesetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Mischung drei Stunden lang unter Rühren bei Rückfluß erhitzt und dann über Nacht stehengelassen. Zu der abgekühlten Suspension werden dann langsam unter Rühren 250 g Ammoniumchlorid in 750 ml Wasser zugegeben. Nach Verdampfung des Äthers wird die Mischung 1 Stunde über dem Dampfbad zwecks Hydrolyse des Ketamins erhitzt. Das Keton wird mit Äther ausgezogen. Die Säureextrakte werden mit 50 %-igem NaOH alkalisch gemacht, und die freie Base wird in Äther aufgenommen. Die Ätherextrakte werden mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Verdampfung des Lösungsmittels wird das zurückbleibende Öl bei herabgesetztem Druck destilliert, und die bei 98 bis 100 °C/0,003 mm siedende Fraktion wird aufgefangen. Das hellgelbe dünnflüssige Öl wiegt 120 g (Ausbeute 38 %). Zu einer warmen Lösung von 3,7 g (0,032 Mol) Fumarsäure in 150 ml Isopropanol werden 7,0 g (0,032 Mol) der freien Base zugegeben. Das Fumaratsalz wird gesammelt und getrocknet (8,5 g, Schmelzpunkt 122 bis 125 °C). Nach Umkristallisierung aus Isopropanol wiegt das trockene Fumaratsalz 5,0 g und schmilzt bei 125 bis 127 °C.

<u>Analyse:</u> ($C_{18}H_{23}NO_5$)	C	H	N
ber.:	64,85	6,95	4,20
gef.:	65,16	6,96	4,05

Beispiel 4

1-Methyl-3-(m-methoxybenzoyl)-pyrrolidin

Zu einer Grignard-Lösung, hergestellt aus 14,6 g (0,60 Mol) Magnesium, und 112 g (0,60 Mol) m-Bromanisol in 250 ml

Äther wird unter Rühren, so daß ein leichter Rückfluß bestehen bleibt, eine Lösung von 60,5 g (0,55 Mol) 1-Methyl-3-cyanopyrrolidin in 50 ml trockenem Äther zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird noch 1 Stunde weitergerührt. Zu der abgekühlten Mischung wird dann langsam eine Lösung von 32 g (0,60 Mol) Ammoniumchlorid in 400 ml Wasser zugegeben. Die Ätherphase wird verdampft, und die so erhaltene wäßrige Suspension wird 1 Stunde lang über dem Dampfbad zwecks Hydrolyse des Ketamins erhitzt. Das Keton wird mit Benzol ausgezogen, die Extrakte werden vereinigt und dann mit 6n-Salzsäure ausgezogen. Die Säureextrakte werden mit 6n-NaOH alkalisch gemacht, und der freie Grundstoff wird in Benzol aufgenommen. Die Benzolextrakte werden mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Verdampfung des Lösungsmittels wird das zurückbleibende Öl bei herabgesetztem Druck destilliert, und die bei 121 bis 124 °C/0,07 mm siedende Fraktion wird aufgefangen. Das hellgelbe dünnflüssige Öl wiegt 30,8 g (Ausbeute 25 %).

<u>Analyse:</u> (C ₁₃ H ₁₇ NO ₂)	C	H	N
ber.:	71,20	7,82	6,39
gef.:	70,60	7,89	6,41

Beispiel 5

1-(2-Äthoxyäthyl)-3-(p-fluorbenzoyl)-pyrrolidinooxalat

Zu einer Grignard-Lösung, hergestellt aus 11,2 g (0,46 Mol) Magnesium und 80,5 g (0,46 Mol) p-Bromfluorbenzol in 300 ml Äther, wird langsam unter Rühren, so daß ein leichter Rückfluß erhalten bleibt, eine Lösung von 44 g (0,26 Mol) 1-(2-Äthoxyäthyl)-3-cyanopyrrolidin in 60 ml trockenem Äther zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird noch 1 Stunde lang weitergerührt. Zu der abgekühlten Mischung

009811/1666

wird langsam eine Lösung von 26,8 g (0,50 Mol) Ammoniumchlorid in 300 ml Wasser zugegeben. Die Ätherphase wird verdampft, und die wäßrige Suspension wird eine Stunde lang zur Hydrolyse des Ketimins auf dem Dampfbad erhitzt. Das Keton wird mit Äther ausgezogen, die Auszüge werden vereinigt und mit 6n-Salzsäure ausgezogen. Die Säureextrakte werden mit 6n-NaOH alkalisch gemacht, und die sich abscheidende Base wird in Äther aufgenommen. Die Ätherextrakte werden mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Verdampfung des Lösungsmittels wird das zurückbleibende Öl bei herabgesetztem Druck destilliert, und die bei 130 bis 133 °C/0,07 mm siedende Fraktion wird aufgefangen. Das hellgelbe dünnflüssige Öl wiegt 12,9 g (Ausbeute 19 %). Die freie Base (12,0 g - 0,044 Mol) wird zu einer Lösung von 5,6 g (0,044 Mol) Oxalsäuredihydrat in heißem Isopropanol zugegeben. Die Mischung wird mehrere Minuten lang erhitzt, filtriert und dann abgekühlt. Das sich abscheidende kristalline Produkt wiegt 12,2 g und schmilzt bei 141 bis 142 °C.

Beispiel 6

1-Benzyl-3-benzoylpyrrolidinhydrochloridhydrat

Zu einer Lösung von 544 g (3,0 Mol) Phenylmagnesiumbromid in 1,5 l trockenem Äther werden unter Rühren 279 g (1,5 Mol) 1-Benzyl-3-cyanopyrrolidin in 400 ml trockenem Äther so zugegeben, daß ein leichter Rückfluß erhalten bleibt. Nach beendeter Zugabe wird die Mischung 2 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt, abgekühlt und mit 151 g (3,0 Mol) Ammoniumchlorid in 900 ml Wasser behandelt. Nach Verdampfung des Äthers wird die wäßrige Suspension mehrere Stunden lang über dem Dampfbad zwecks Hydrolyse des Ketimins

009811/1666

erhitzt. Die Mischung wird dann mit Äther ausgezogen, die Extrakte werden vereinigt, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird verdampft, und das zurückbleibende Öl wird bei herabgesetztem Druck destilliert. Das bei 172 bis 175 °C/0,08 mm siedende hellgelbe Öl wiegt 210 g (Ausbeute 53 %). Eine Teilmenge der freien Base (6 g) wird mit 3n-Salzsäure behandelt, und das sich bildende kristalline Hydrochlorid wird aus Wasser umkristallisiert. Das Salz wiegt 2,6 g und schmilzt bei 116 bis 118,5 °C.

<u>Analyse:</u> (C ₁₈ H ₂₂ NO ₂ Cl)	C	H	N
ber.:	67,59	6,93	4,38
gef.:	67,85	6,94	4,42

Beispiel 7

1-Benzyl-3-(m-trifluormethylbenzoyl)-pyrrolidinhydrochlorid

Zu einer Grignard-Lösung, hergestellt aus 32,4 g (1,3 Mol) Magnesium und 300 g (1,3 Mol) m-Brombenzotrifluorid in 450 ml Äther werden 186 g (1,0 Mol) 1-Benzyl-3-cyanopyrrolidin in 200 ml trockenem Äther so zugegeben, daß ein leichter Rückfluß erhalten bleibt. Die Mischung wird unter Rühren 1 Stunde lang bei Rückfluß gekocht, abgekühlt und mit einer Lösung von 70 g (1,3 Mol) Magnesiumchlorid in 600 ml Wasser behandelt. Nach Verdampfung des Äthers wird die Mischung 1 Stunde lang über dem Dampfbad zwecks Hydrolyse des Ketamins erhitzt. Die Mischung wird mit Äther ausgezogen, die Ätherextrakte werden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird verdampft. Das zurückbleibende Öl wird bei herabgesetztem Druck destilliert, und die bei 165 bis 167 °C/0,07 mm siedende Fraktion wird aufgefangen. Das hellgelbe

BAD ORIGINAL

009811/1666

Öl wiegt 123 g (Ausbeute 37 %). Eine Teilmenge (23 g) des Produktes wird nochmals langsam destilliert, und die bei 148 bis 150 °C/0,04 mm siedende Fraktion wird aufgefangen. Das Öl wiegt 16 g. Eine Teilmenge (10 g) des Öls wird in Äther gelöst und mit ätherischem Wasserstoffchlorid behandelt. Da sich bildende weiße Hydrochlorid wiegt nach Umkristallisierung aus Methyläthylketon 9,8 g und schmilzt bei 158 bis 160 °C.

<u>Analyse</u> ($C_{19}H_{19}NOClF_3$)	C	H	N
ber.:	61,70	5,18	3,79
gef.:	61,75	5,15	3,99

Beispiel 8

1-Benzyl-3-(p-fluorbenzoyl)-pyrrolidinhydrochlorid

Zu einer Grignard-Lösung, hergestellt aus 42,5 g (1,76 Mol) Magnesium und 308 g (1,76 Mol) Fluorbrombenzol in 700 ml Äther werden 164 g (0,88 Mol) 1-Benzyl-3-cyanopyrrolidin in 100 ml trockenem Äther so zugegeben, daß ein leichter Rückfluß erhalten bleibt. Die Mischung wird 1 Stunde lang bei Zimmertemperatur gerührt, abgekühlt und mit einer Lösung von 94 g (1,8 Mol) Ammoniumchlorid in 500 ml Wasser behandelt. Die so erhaltene Suspension wird unter Rühren 16 Stunden lang auf dem Dampfbad erhitzt, abgekühlt und mit 500 g 50 %-igem NaOH behandelt. Toluol wird in den Kolben eingetragen, und die Mischung wird eine Stunde lang über dem Dampfbad zwecks Hydrolyse des Ketamins erhitzt. Die Suspension wird filtriert, und der Filterkuchen wird mit Toluol gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird verdampft, und das zurückbleibende Öl wird bei herabgesetztem Druck destilliert.

BAD ORIGINAL

009811/1666

Die bei 169 bis 170 °C/0,05 mm siedende Fraktion wiegt 103 g (Ausbeute 41 %). Eine Teilmenge der freien Base (7,6 g) wird in Isopropyläther gelöst und mit Chlorwasserstoff in Äther behandelt. Das Salz wiegt nach Umkristallisierung aus einer Mischung von Isopropanol und Isopropyläther 5,3 g und schmilzt bei 163 bis 165 °C.

<u>Analyse</u> ($C_{18}H_{19}ClNO$)	C	H	N
ber.	67,60	5,99	4,38
gef.	67,82	5,95	4,54

Beispiel 9

3-Benzoyl-1-carbamoylpyrrolidin

Zu einer Lösung von 68,8 g (0,65 Mol) Bromcyan in 1 l Chloroform werden innerhalb von 5 Stunden 148 g (0,56 Mol) 1-Benzyl-3-benzoylpyrrolidin in 200 ml Chloroform zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung 1 Stunde lang bei Rückfluß erhitzt, und dann wird das Lösungsmittel bei herabgesetztem Druck verdampft. Das zurückbleibende Öl wird mit 1600 ml 4n-Salzsäure behandelt und 16 Stunden lang bei Rückfluß gekocht. Die Mischung wird abgekühlt und mit Äther ausgezogen. Die wäßrige Phase wird mit NaOH behandelt und mit Chloroform ausgezogen. Das Chloroform wird verdampft, und das beim Abkühlen kristallisierende Öl wird unter Verwendung von Holzkohle aus Äthylacetat umkristallisiert. Das Produkt wiegt 57 g (Ausbeute 58 %). Nach Umkristallisierung aus Äthylacetat schmilzt die Substanz bei 127,5 bis 128,5 °C.

<u>Analyse:</u> ($C_{12}H_{14}N_2O_2$)	C	H	N
ber.	66,03	6,46	12,83
gef.	65,83	6,48	12,71

BAD ORIGINAL

009811/1666

Beispiel 10

1-Carbamoyl-3-(p-fluorbenzoyl)pyrrolidin

Zu einer Lösung von 44,6 g (0,43 Mol) Bromcyan in 400 ml Chloroform werden innerhalb von 5 Stunden 95 g (0,33 Mol) 1-Benzyl-3-(p-fluorbenzoyl)-pyrrolidin in 100 ml Chloroform zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung 1-1/2 Stunden lang bei Rückfluß gekocht und das Lösungsmittel wird dann bei herabgesetztem Druck verdampft. Das zurückbleibende Öl wird mit 1600 ml 4n-Salzsäure behandelt und 16 Stunden lang bei Rückfluß erhitzt. Die Mischung wird abgekühlt und dann mit Äther ausgesogen. Die wäßrige Phase wird mit NaOH alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgesogen. Das Chloroform wird verdampft und das zurückbleibende Öl kristallisiert beim Abkühlen. Nach Verreiben mit Äthylacetat und Trocknen wiegt das Produkt 32 g (Ausbeute 41 %). Das Produkt wird aus einer Mischung von Äthylacetat und Äthanol umkristallisiert, und der weiße kristalline Stoff schmilzt bei 136,5 bis 137,5 °C.

<u>Analyse</u> ($C_{12}H_{13}FN_2O_2$)	C	H	N
ber.	61,01	5,54	11,86
gef.	61,09	5,41	11,61

Beispiel 11

3-(m-Trifluormethylbenzoyl)-pyrrolidinoxalat

Zu einer Lösung von 44,6 g (0,043 Mol) Bromcyan in 400 ml Chloroform werden innerhalb von 4 Stunden 102 g (0,31 Mol) 1-Benzyl-3-(m-trifluormethylbenzoyl)-pyrrolidin unter Rühren zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Mischung eine Stunde lang bei Rückfluß erhitzt, und das Lösungsmittel wird dann bei herabgesetztem Druck verdampft. Eine Säurelösung des zurückbleibenden Öls in 1200 ml 3n-Salzsäure

009811/1666

wird 24 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Die abgekühlte saure Lösung wird von einem dunklen dickflüssigen Rückstand abgegossen, mit 25 %-igem Natriumoxyd alkalisch gemacht, und die alkalische Lösung wird mit Benzol ausgezogen. Die Extrakte werden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird verdampft. Eine Lösung des zurückbleibenden Öls (24 g; 0,1 Mol) in Isopropyläther wird mit einer Lösung von 12,6 g (0,10 Mol) Oxalsäuredihydrat in Methanol behandelt. Da sich bildende Salz wird als Rohprodukt aus Isopropanol umkristallisiert, und es werden 7,0 g (Ausbeute 7 %) Substanz mit einem Schmelzpunkt von 86 bis 87 °C erhalten.

Analyse ($C_{14}H_{14}F_3NO_5$)	C	H	N
ber.	50,45	4,23	4,20
gef.	50,33	4,29	4,47

Beispiel 12

3-Benzoylpyrrolidinhydrochloridhydrat

Eine Lösung von 18 g 3-Benzoyl-1-carbamoylpyrrolidin in 120 ml konzentrierter Salzsäure wird 3 Tage lang am Rückfluß erhitzt, abgekühlt und dann mit 50 %-igem NaOH alkalisch gemacht. Das sich abscheidende Öl wird mit Benzol ausgezogen, die Extrakte werden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird verdampft. Das zurückbleibende Öl wiegt 8,1 g (Ausbeute 53 %). Eine Teilmenge (5,0 g) der freien Base wird in Isopropanol gelöst und mit ätherischer Salzsäure behandelt. Das sich bildende Salz wird aus einer Mischung von Isopropanol und Äther umkristallisiert, und die Substanz wiegt dann 2,5 g bei einem Schmelzpunkt von 59 bis 61 °C.

Analyse ($C_{11}H_{16}NO_2Cl$)	C	H	N
ber.	57,51	7,02	6,10
gef.	57,73	6,80	6,22

009811/1666

Beispiel 13

3-(p-Fluorbenzoyl)-pyrrolidinoxalat

Eine Mischung von 50 g 1-Carbamoyl-3-(p-fluorbenzoyl)-pyrrolidin in 400 ml konzentrierter Salzsäure wird 3 Tage lang bei Rückfluß erhitzt, abgekühlt und mit 50 %igem NaOH alkalisch gemacht. Das sich abscheidende Öl wird mit Benzol ausgezogen, die Extrakte werden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird verdampft. Das zurückbleibende Öl wiegt 19,0 g (Ausbeute 46 %). Eine Teilmenge (1,9 g ; 0,01 Mol) der freien Base wird in Isopropanol gelöst, mit 1,3 g (0,01 Mol) Oxalsäuredihydrat behandelt und mehrere Minuten lang erhitzt. Das sich beim Abkühlen abscheidende kristalline Salz wird nochmals aus dem gleichen Lösungsmittel umkristallisiert, wiegt dann 1,8 g und schmilzt bei 116 bis 119 °C (schnelles Erhitzen). Bei langsamen Erhitzen des Salzes wird es bei 115 bis 117 °C weich und schmilzt bei 120 bis 124 °C.

<u>Analyse</u>	(C ₁₃ H ₁₄ FN ₂ O ₅)	C	H	N
ber.		55,12	4,98	4,95
gef.		55,40	5,01	4,99

Beispiel 14

1-[3-(p-Acetyl-o-methoxyphenoxy)propyl]-3-(p-fluorbenzoyl)-pyrrolidinoxalat

Eine Mischung von 4,8 g (0,025 Mol) 3-(p-Fluorbenzoyl)-pyrrolidin, 7,8 g (0,027 Mol) 3-(p-Acetyl-o-methoxyphenoxy)-propylbromid, 14 g Kaliumcarbonat und 100 ml 1-Butanol wird unter Rühren 16 Stunden lang auf 75 bis 80 °C erhitzt, abgekühlt, filtriert und das Lösungsmittel wird verdampft. Das zurückbleibende Öl wird in Benzol aufgenommen und mit

009811/1666

Wasser gewaschen. Nach Trocknen der Lösung über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel verdampft. Das zurückbleibende Öl wird in Isopropanol gelöst und mit 3,2 g (0,025 Mol) Oxalsäuredihydrat behandelt, mehrere Minuten lang erhitzt, und die so erhaltene Lösung wird filtriert. Das beim Abkühlen kristallisierende Salz wiegt 7,1 g (Ausbeute 61 %) und schmilzt bei 100 bis 103 °C.

Analyse ($C_{25}H_{28}NO_8$)	C	H	N
ber.	61,34	5,77	2,86
gef.	61,86	5,79	2,86

Beispiel 15

1-/2-(p-Acetyl-o-methoxyphenoxy)-Äthyl/-3-benzoylpyrrolidininoxalat

Eine Mischung von 3,5 g (0,02 Mol) 3-Benzoylpyrrolidin, 5,5 g (0,02 Mol) 2-(p-Acetyl-o-methoxyphenoxy)-Äthylbromid, 12 g Kaliumcarbonat und 75 ml 1-Butanol wird unter Rühren 16 Stunden lang auf 75 bis 80 °C erhitzt, abgekühlt, filtriert, und das Lösungsmittel wird verdampft. Das zurückbleibende Öl wird in Benzol gelöst und an 200 mg Magnesiumsilicat (Siebgröße 60 bis 100) chromatographiert. Eluierung mit einer Mischung von Benzol und Aceton. Das Produkt wiegt 4,1 g (Ausbeute 56 %). Die freie Base wird in Isopropanol gelöst und mit 2,5 g (0,02 Mol) Oxalsäuredihydrat behandelt. Das sich bildende kristalline Salz wird zweimal aus Isopropanol umkristallisiert. Das Produkt wiegt 3,4 g, wird bei 127 °C weich und schmilzt dann bei 129 bis 132 °C.

Analyse ($C_{24}H_{27}NO_8$)	C	H	N
ber.	63,01	5,95	3,06
gef.	63,01	6,06	3,14

009811/1666

Beispiel 16

1-/3-(p-Acetyl-o-methoxyphenoxy)-propyl/-3-benzoylpyrrolidinorolat

Eine Mischung von 3,5 g (0,02 Mol) 3-Benzoylpyrrolidin, 5,7 g (0,02 Mol) 3-(p-Acetyl-o-methoxyphenoxy)-propylbromid, 12 g Kaliumcarbonat und 75 ml Toluol wird 16 Stunden lang bei Rückfluß gekocht, abgekühlt und mit 100 ml Wasser behandelt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit kaltem Wasser gewaschen, und das Lösungsmittel wird verdampft. Das zurückbleibende Öl wird in Benzol gelöst, an 150 g Magnesiumsilicat chromatographiert und mit einer Mischung von Benzol und Aceton eluiert. Das Produkt wiegt 2,0 g (Ausbeute 26 %). Die freie Base wird mit einer Lösung von 0,7 g (0,06 Mol) Oxalsäure in Isopropanol behandelt. Das sich abscheidende Salz wiegt 2,2 g und schmilzt bei 114 bis 119 °C.

<u>Analyse</u>	(C ₂₅ H ₂₉ NO ₈)	O	H	N
ber.		63,68	6,20	2,97
gef.		63,47	6,13	3,05

Beispiel 17

1-/3-(p-Fluorbenzoyl)-propyl/-3-(p-fluorbenzoyl)-pyrrolidin

Eine Mischung von 3,8 g (0,020 Mol) 3-(p-Fluorbenzoyl)-pyrrolidin, 5,8 g (0,024 Mol) 2-(3-Chlorpropyl)-2-(p-fluorphenyl)-1,3-dioxolan, 14,0 g Kaliumcarbonat und 75 ml 1-Butanol wird unter Rühren zuerst 32 Stunden lang auf 80 °C erhitzt und dann 16 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Suspension wird filtriert, und das Lösungsmittel wird bei herabgesetztem Druck verdampft. Das zurückbleibende Öl wird in einer Mischung von 100 ml 3n-Salzsäure und 100 ml Äthanol 1 Stunde lang gerührt. Die Mi-

009811/1666

schung wird mit 50 %-igem NaOH alkalisch gemacht, das sich abscheidende Öl wird mit Benzol ausgesogen, und das Benzol wird verdampft. Das zurückbleibende Öl (6,1 g) wird an 200 g Magnesiumsilicat (Siebgröße 60 bis 100) chromatographiert und mit einer Mischung von Benzol und Aceton eluiert. Das Produkt (ein bräunliches Wachs) wiegt 1,5 g (Ausbeute 21 %). Eine Teilmenge des Produktes wird der Molekulardestillation unterworfen, um eine reine Probe zu erhalten.

Analyse ($C_{21}H_{21}F_2NO_2$)	C	H	N
ber.	70,57	5,92	3,92
gef.	70,81	6,10	3,98

Beispiel 18

B-Aziridinylpropiophenon

Eine Lösung von 35,4 g (0,20 Mol) B-Dimethylaminopropiophenon in 200 ml Dimethylformamid wird mit 50 g (1,16 Mol) Aziridin behandelt, und die Reaktionsmischung wird dann 18 Stunden lang bei Zimmertemperatur stehengelassen, während ein langsamer Strom von Stickstoff durch die Mischung geleitet wird. Die Lösung wird dann in Wasser gegossen, und die wäßrige Lösung wird mit Benzol ausgesogen. Die Benzol-extrakte werden vereinigt, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Ein Teil der Benzollösung wird eingeeengt, und der Rückstand wird der Molekulardestillation bei 100 °C/0,1 mm unterworfen. Das ^{kern}nuclearmagnetische Resonanzspektrum stimmte mit der angenommenen Struktur überein.

Beispiel 19

1-Carboäthoxy-3-benzoylpyrrolidin (Arbeitsweise A)

Eine Lösung, die etwa 0,20 Mol B-Aziridinylpropiophenon in 200 ml trockenem Benzol enthält, wird ^{durch} tropfenweise Zugabe

009811/1666

von 18 g (0,17 Mol) Äthylchlorcarbonat bei einer Temperatur von 20 °C behandelt, wobei 8-[N-Carbäthoxy-N-(2-chloräthyl-amino)]-propiophenon in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten wird. Nach beendeter Reaktion wird Dünnschichtchromatographie ausgeführt.

Die Benzollösung von 8-[N-Carbäthoxy-N-(2-chloräthyl-amino)]-propiophenon wird mit 4,8 g (0,20 Mol) Natriumhydrid behandelt. Es findet keine Reaktion statt, wenn die Benzollösung bei Rückfluß gekocht wird. Dann wird Dimethylformamid zu der Benzollösung zugegeben, wobei eine lebhafte Entwicklung von Wasserstoffgas stattfindet. Nachdem die Mischung für eine kurze Zeit bei Rückfluß gekocht worden ist, wird sie abgekühlt, in Wasser gegossen, die Benzolphase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Öl eingedunstet. Das Öl wird an 800 g Magnesiumsilicat (Siebgröße 60 bis 100) chromatographiert, und das Produkt wird mit einer Mischung von Benzol und Aceton aus der Säule eluiert. Die Infrarot- und ^{kern}nuclearmagnetischen Spektren des Produktes sind identisch mit denen des nach Arbeitsweise B, beschrieben in Beispiel 20, hergestellten 1-Carbäthoxy-3-benzoylpyrrolidins.

Beispiel 20

1-Carbäthoxy-3-benzoylpyrrolidin (Arbeitsweise B)

Zu einer kalten Mischung (0 °C) von 1,5 g (0,008 Mol) 3-Benzoylpyrrolidin, 2,2 g (0,016 Mol) Kaliumcarbonat und 20 ml Methylenchlorid werden unter Rühren 0,88 g (0,008 Mol) Äthylchlorcarbonat zugegeben. Ungefähr 10 g Eis werden zu der Reaktionsmischung zugegeben, die so lange gerührt wird, bis die Behältertemperatur Zimmertemperatur erreicht hat. Das Zweiphasensystem wird getrennt, und die organische Phase wird mit verdünnter Salzsäure gewaschen, über Magnesiumsulfat

BAD ORIGINAL

009811/1666

getrocknet, und die getrocknete organische Lösung wird zu einem Öl eingeeengt. Das Öl wird durch Chromatographie an Magnesiumsilicat gereinigt, und das Reinprodukt wird mit einer Mischung von Benzol und Aceton aus der Säule eluiert. Das Reinprodukt wiegt 1,0 g (Ausbeute 50 %). Das Material wird einer Molekulardestillation unterworfen.

<u>Analyse</u> ($C_{14}H_{17}NO_3$)	O	H	N
ber.:	68,00	6,93	5,67
gef.:	67,93	6,99	5,84

Beispiel 21

3-Benzoylpyrrolidinhydrochloridhydrat

Es werden 10 g (0,04 Mol) 3-Benzoyl-1-carbäthoxypyrrolidin mit 25 ml absolutem Äthanol und 25 ml konzentrierter Salzsäure vermischt, und diese Mischung wird 18 Stunden lang bei Rückfluß gekocht. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit Äther ausgezogen, und die wässrige Säurelösung wird zu einem Öl eingeeengt. Das Öl wird in heißem Aceton gelöst, und aus der abgekühlten Acetonlösung werden 5,0 g (63 %) des sauren Salzes erhalten. Das Salz schmilzt bei 59 bis 61 °C. Der Schmelzpunkt einer Mischung dieses Produktes mit der gemäß Beispiel 12 hergestellten Verbindung zeigt keine Erniedrigung.

Die Erfindung bezieht sich weiterhin auch noch auf Zubereitungen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen als Wirkstoffe enthalten. In der Herstellung solcher neuen Zubereitungen wird der Wirkstoff in eine geeignete, beispielsweise pharmazeutische Trägersubstanz eingebaut. Geeignete pharmazeutische Trägersubstanzen, die für die Formulierung der erfindungsgemäßen Zubereitungen brauchbar sind, umfassen unter anderem Stärke, Gelatine, Glucose, Magnesiumcarbonat,

BAD ORIGINAL

009811/1666

Lactose oder Malt. Auch flüssige Zubereitungen fallen in den Schutzbereich der Erfindung, und geeignete flüssige pharmazeutische Trägersubstanzen sind unter anderem Äthylalkohol, Wasser, Salzlösung, Propylenglykol, Glycerin oder Glucose-sirup. Die physikalische Form der neuen Zubereitungen hängt teilweise von dem physikalischen Charakter des Wirkstoffes ab. Wenn der Wirkstoff ein Feststoff ist, wird die Zubereitung vorzugsweise als Kapseln oder Tabletten formuliert; wenn der Wirkstoff flüssig ist, wird die Zubereitung vorzugsweise als weiche Gelatinekapseln formuliert. Die bevorzugte Zubereitung ist eine Tablette, die den Wirkstoff als dessen ungiftiges Säureadditionssalz enthält.

Im folgenden werden Beispiele von Zubereitungen gemäß der Erfindung beschrieben:

1. Kapseln

Es werden Kapseln zu 5, 25 und 50 mg Wirkstoff je Kapsel hergestellt. Mit steigenden Mengen von Wirkstoff kann die Menge an Lactose verringert werden.

<u>Typische Mischung zur Abfüllung in Kapseln</u>	<u>mg je Kapsel</u>
Wirkstoff als Salz	5,0
Lactose	296,7
Stärke	129,0
Magnesiumstearat	<u>4,3</u>
Gesamt	435,0 mg

Andere Formulierungen für Kapseln enthalten vorzugsweise eine höhere Dosis des Wirkstoffes wie folgt:

009811/1666

<u>Bestandteile</u>	<u>100 mg je Kapsel</u>	<u>250 mg je Kapsel</u>	<u>500 mg je Kapsel</u>
Wirkstoff als			
Salz	100,0	250,0	500,0
Lactose	231,5	126,5	31,1
Stärke	99,2	54,2	13,4
Magnesiumstearat	<u>4,3</u>	<u>4,3</u>	<u>5,5</u>
Gesamt	435,0	435,0	550,0

Für jede dieser Zubereitungen wird der gewählte Wirkstoff mit Lactose, Stärke und Magnesiumstearat vermischt, und die Mischung wird in Kapseln abgefüllt.

2. Tabletten

Eine typische Formulierung für eine Tablette mit einem Wirkstoffgehalt von 5,0 g je Tablette wird im folgenden beschrieben. Diese Formulierung kann für andere Wirkstoffdosierungen angewendet werden mit Angleichung des Dicalciumphosphatgewichtes.

<u>Bestandteile</u>	<u>mg je Tablette</u>
1. Wirkstoff als Salz	5,0
2. Maisstärke	13,6
3. Maisstärke (als Paste)	3,4
4. Lactose	79,2
5. Dicalciumphosphat	68,0
6. Calciumstearat	<u>0,9</u>
Gesamt	170,1 mg

Bestandteile 1, 2, 4 und 5 werden gleichmäßig vermischt. Bestandteil 3 wird als 10 %-ige Paste mit Wasser zubereitet. Diese Mischung wird mit Stärkepaste granuliert, und das feuchte Granulat wird durch ein Sieb mit einer lichten Maschen-

weite von etwa 2,4 mm (8 mesh) geführt. Das feuchte Granulat wird getrocknet und durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von etwa 1,4 mm (12 mesh) geführt. Das trockene Granulat wird mit Calciumstearat vermischt und verpreßt.

Im folgenden werden weitere Tablettenformulierungen beschrieben, die vorzugsweise höhere Wirkstoffdosierungen enthalten:

A) 50 mg Tabletten

<u>Bestandteile</u>	<u>mg je Tablette</u>
Wirkstoff als Salz	50,0
Lactose	90,0
Milostärke	20,0
Maisstärke	38,0
Calciumstearat	<u>2,0</u>
Gesamt	200,0 mg

Wirkstoff, Lactose, Milostärke und Maisstärke werden gleichmäßig vermischt. Diese Mischung wird mit Wasser zu einem Granulat verarbeitet. Das feuchte Granulat wird durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von etwa 2,4 mm (8 mesh) geführt und über Nacht bei 60 bis 71,11 °C (140 bis 160°F) getrocknet. Das trockene Granulat wird durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von etwa 1,7 mm (10 mesh) geführt und mit der vorgeschriebenen Menge Calciumstearat vermischt. Diese Mischung wird dann auf einer Presse zu Tabletten verpreßt.

BAD ORIGINAL

009811/1666

B) 100 mg Tabletten

<u>Bestandteile</u>	<u>mg je Tablette</u>
Wirkstoff als Salz	100,0
Lactose	190,0
Dicalciumphosphat	172,2
Stärke	54,0
Milostärke	21,6
Calciumstearat	<u>2,2</u>
Gesamt	540,0 mg

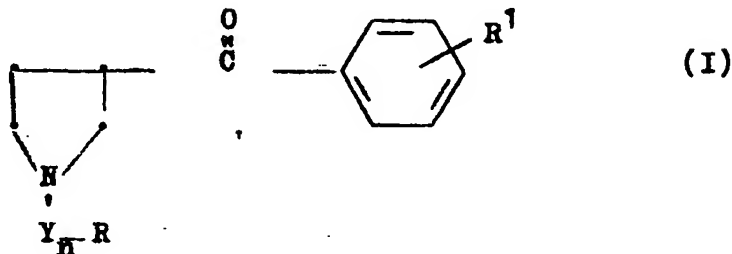
Wirkstoff, Lactose, Dicalciumphosphat, Stärke und Milostärke werden gleichmäßig vermischt. Diese Mischung wird mit Wasser granuliert, und das feuchte Granulat wird durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von etwa 2,4 mm (8 mesh) geführt. Das feuchte Granulat wird über Nacht bei 60 bis 71,11 °C (140 bis 160°F) getrocknet. Das trockene Granulat wird durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von etwa 1,7 mm geführt, mit der vorgeschriebenen Menge Calciumstearat vermischt, und das nun gleitfähige Granulat wird auf einer Presse zu Tabletten verpreßt.

009811/1666

BAD ORIGINAL

Patentansprüche

1. Substituierte-3-Aroylpyrrolidine der allgemeinen Formel



in der

R= Wasserstoff, niederes Alkyl, Aryl, Aryloxy, Aroyl, niederes Cycloalkyl, Äthoxy, Carbäthoxy oder ω-Alkoxyalkyl,

R₁= Wasserstoff, niederes Alkoxy, Trifluormethyl, Halogen mit einem Atomgewicht unter 80 oder niederes Alkyl,

Y= Methylen sind und

n= eine positive ganze Zahl von 0 bis 3 ist, sowie deren Säureadditionssalze.

2. 3-Benzoyl-1-äthylpyrrolidin.
3. 3-Benzoyl-1-methylpyrrolidin.
4. 3-Benzoyl-1-isopropylpyrrolidin.
5. 1-Methyl-3-(m-methoxybenzoyl)-pyrrolidin.
6. 1-(2-Äthoxyäthyl)-3-(p-fluorbenzoyl)-pyrrolidin.
7. 1-Benzyl-3-benzoylpyrrolidin.
8. 1-Benzyl-3-(m-trifluormethylbenzoyl)-pyrrolidin.
9. 1-Benzyl-3-(p-fluorbenzoyl)-pyrrolidin.
10. 1-/3-(p-Acetyl-o-methoxyphenoxy)-propyl-/3-(p-fluorbenzoyl)-pyrrolidin.
11. 1-/2-(p-Acetyl-o-methoxyphenoxy)-äthyl-/3-benzoylpyrrolidin,

009811/1666

12. 1-[3-(p-Acetyl-o-methoxyphenoxy)-propyl]-3-benzoylpyrrolidin.

13. 1-Carboäthoxy-3-benzoylpyrrolidin.

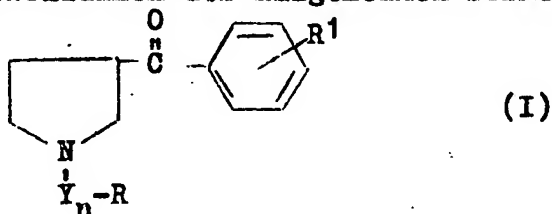
14. 1-Carboäthoxy-3-benzoylpyrrolidin.

15. 3-Benzoylpyrrolidin.

16. 3-(p-Fluorbenzoyl)-pyrrolidin.

17. 3-(m-Trifluormethylbenzoyl)-pyrrolidin.

18. Verfahren zur Herstellung von 1-substituierten-3-Aroylpyrrolidinen der allgemeinen Formel:



in der

R = Wasserstoff, niederes Alkyl, Aryl, Aryloxy, niederes Cycloalkyl, Äthoxy, Carboäthoxy oder ω -Alkoxyalkyl,

R₁ = Wasserstoff, niederes Alkoxy, Trifluormethyl, Halogen mit einem Atomgewicht unter 80 oder niederes Alkyl,

Y = Methylen sind und

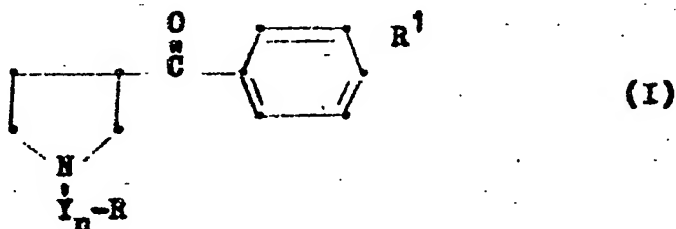
n = eine positive ganze Zahl von 0 bis 3 ist,

dadurch gekennzeichnet, daß man 1-R-3-Cyanopyrrolidin, bei dem R niederes Alkyl, ω -Alkoxyalkyl oder Aryl-niederes Alkyl darstellt, mit einem Arylmagnesiumhalogenid umsetzt, das erhaltene 1-R-3-Aroylpyrrolidin, bei dem R einen Rest Aryl-niederes Alkyl, wie z.B. Benzyl darstellt, mit Bromcyan umsetzt, das erhaltene 1-Cyano-3-aroylpyrrolidin in einem sauren Medium zu einem

009811/1666

3-Aroylpyrrolidin hydrolysiert und dieses mit Verbindungen, die ein ersetzbares Halogenatom haben, umsetzt.

19. Pharmazeutische Zubereitung mit Plasmacholesterinherabsetzender Wirkung, gekennzeichnet durch den Gehalt (a) einer wirksamen Menge von (1) einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R = Wasserstoff, niederes Alkyl, Aryl, ~~niederes Alkyl~~, Aryloxy, Aroyl, niederes Cycloalkyl, Äthoxy, Carboäthoxy oder ω -Alkoxyalkyl,

R₁ = Wasserstoff, niederes Alkoxy, Trifluoräthyl, Halogen mit einem Atomgewicht unter 80 oder niederes Alkyl,

Y = ^{Methylen} ~~niederes Alkyl~~ sind, und

n = eine positive ganze Zahl von 0 bis 7 ist

oder (2) deren ungiftige Säureadditionssalze und

(b) einer pharmazeutisch verträglichen Trägersubstanz für den Wirkstoff.

20. Eine Zubereitung nach Anspruch 19 in Kapselform, enthaltend 5 bis 500 mg des Wirkstoffes als ungiftiges Säureadditionssalz als Beimischung zu einer für diesen Wirkstoff geeigneten pharmazeutisch verträglichen Trägersubstanz.

BAD ORIGINAL

009811/1666